#### 研究成果報告書 科学研究費助成事業

今和 4 年 6 月 1 4 日現在

機関番号: 32701

研究種目: 基盤研究(C)(一般)

研究期間: 2018~2021

課題番号: 18K05343

研究課題名(和文)小分子化合物を用いた活性窒素による神経細胞傷害機構の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanism of reactive nitrogen species-induced neuronal cell death using small molecules

#### 研究代表者

紙透 伸治(Kamisuki, Shinji)

麻布大学・獣医学部・准教授

研究者番号:30553846

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文):活性窒素種による神経細胞傷害は、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患との関連性が知られている。活性窒素種による神経細胞傷害から細胞を保護する小分子化合物を真菌の二次代謝産物中から探索し、新規化合物であるpestalotioquinol Aを発見した。さらに、この化合物は過酸化水素などの活性酸素種に対しては保護効果を示さず、活性窒素種に対して特異的に細胞保護作用を示すことが明らか になり、ユニークな作用機序をもつことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義 アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患は、多くの場合老化と共に発症する難病であり、高齢化 社会において深刻な問題となっている。活性窒素種は神経変性疾患だけでなく炎症性疾患などとの関連性も知られており、本研究により見出されたpestalotioquinol Aはこれらの治療薬への応用も期待できる。また、この化 合物は活性窒素種特異的な保護作用を示すというユニークな作用をもつことから、今後詳細な作用機序を解析することで、活性窒素種に対する細胞傷害機構・防御機構の解明につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文): Reactive nitrogen species-induced neuronal cell death is known to be associated with neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease. In the present study, we purified fungal secondary metabolites to construct a chemical library, and screened the chemical library for small molecules that protect from reactive nitrogen species-induced cell death. As a results, we discovered a novel neuroprotective compound, pestalotioquinol A. Pestalotioquinol A did not exhibit cytoprotective effect on reactive oxygen species-induced cell death, which suggested that cytoprotection of pestalotioquinol A is specific for reactive nitrogen species.

研究分野: ケミカルバイオロジー

キーワード: 神経保護物質 微生物二次代謝産物 活性窒素種

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等に ついては、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

#### 1.研究開始当初の背景

アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患は、多くの場合老化と共に発症する 難病であり、高齢化社会において深刻な問題となっている。しかしながら、その発症メカニズム については依然として不明な点が多く残されている。本研究では、神経変性疾患との関連性が知 られている一酸化窒素やペルオキシナイトライトなどの活性窒素種に着目した。活性窒素種は 生体内高分子に酸化損傷を与えるが、生体分子のニトロ化を引き起こすなど活性酸素種と異な る機構で細胞傷害を引き起こすことが知られている。

#### 2.研究の目的

本研究は、活性窒素種による神経細胞傷害機構を解明することを目的とし、小分子化合物を用いたケミカルバイオロジーの手法を用いることにした。

申請者が保有する天然物ライブラリーから、活性窒素種による神経細胞死を抑制する神経保護物質を探索する。次に得られた神経保護物質が作用するタンパク質を同定し、それらと神経保護効果との関連性をノックダウンなどの手法により評価する。このように、小分子化合物を起点として活性窒素種による神経細胞死に影響を与える因子を見つけ出すことを目的とした。

#### 3.研究の方法

土や植物などから採取した真菌を単離し、液体培地で培養した。培養液をジクロロメタンで抽出後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分画し天然物ライブラリーを構築した。ラット副腎褐色細胞腫 PC12 を神経成長因子(NGF)により神経細胞様に分化させ、得られた天然物ライブラリーで処理した。その後培地を交換することにより化合物を除去し、活性窒素種であるパーオキシナイトライト ONOO-のドナーである SIN-1 で処理した。乳酸脱水素酵素(LDH)アッセイにより死細胞(細胞傷害)を検出することで、SIN-1 による細胞死を抑制する化合物を探索した。

得られた保護物質について保護活性の作用機序を解析した。

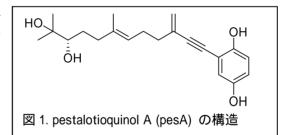
#### 4.研究成果

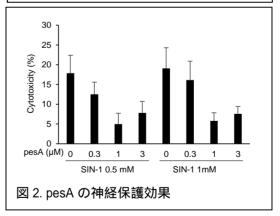
#### (1)神経保護物質の探索

約 1000 種の化合物について活性試験を行った結果、Pestalotiopsis microspora が生産する化合物が神経保護活性を示した。この化合物の構造を核磁気共鳴装置(NMR)や質量分析装置(MS)により解析した。その結果、この化合物は、未だ構造の報告がない vinyl-alkyne 構造をもつ新規ハイドロキノン誘導体であり、pestalotioquinol A (pesA)と名付けた(図1)。PesAのヒドロキシ基の絶対配置を決定するために、ハイドロキノン部位をメチル化後、側鎖の2級ヒドロキシ基を MTPA エステル化した。改良モッシャー法により2級ヒドロキシ基の絶対配置を図のように決定した。

PesA は神経細胞様に分化した PC12 を 1-3 μM の濃度で前処理するだけで、化合物を除いた後も SIN-1 に対する保護効果を示した(図2)。さらに類縁体として pestalotioquinol B を単離・構造決定し、この化合物も保護効果を示すことを明らかにした。また、ハイドロキノン部位をメチル化した誘導体では神経保護活性は見られなかったから、保護活性にはハイドロキノン部位が重要であることが示唆された。

さらに神経保護物質を真菌代謝産物から探索した結果、citreoviridin、pyrenophorol、環状ペプチド





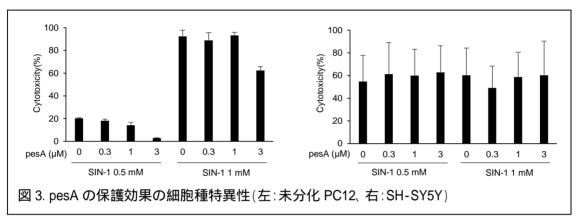
である enniatin B の類縁体などがヒット化合物として得られた。これらの化合物は、pesA と同様に SIN-1 による細胞傷害から分化 PC12 細胞を保護した。これらヒット化合物の中で citreoviridin、 enniatin B は活性酸素種の産生を誘導することが報告されている。 そのため、 citreoviridin および enniatin B の類縁体は SIN-1 処理前に細胞に軽度な酸化ストレスを与えることで、 プレコンディショニング効果を発揮し、 SIN-1 に対する保護作用を示したと考えられる。 PesA および pyrenophorol はこれらとは異なる作用機序をもつと考えられるが、 pesA は pyrenophorol よりも低濃度で神経細胞保護作用を示したことから pesA に焦点を絞り解析を進めることにした。

### (2) PesA の細胞内グルタチオン量への影響

まず、PesA が細胞内で抗酸化物質としてはたらくことが知られているグルタチオンの量に影響を与えているかどうか調べた。PesA 処理した細胞の細胞内グルタチオン濃度を測定した結果、還元型グルタチオン濃度および酸化グルタチオン濃度どちらも有意な変化を示さないことが明らかになった。この結果から、グルタチオンは pesA の細胞保護作用に関連がないことが示唆された。

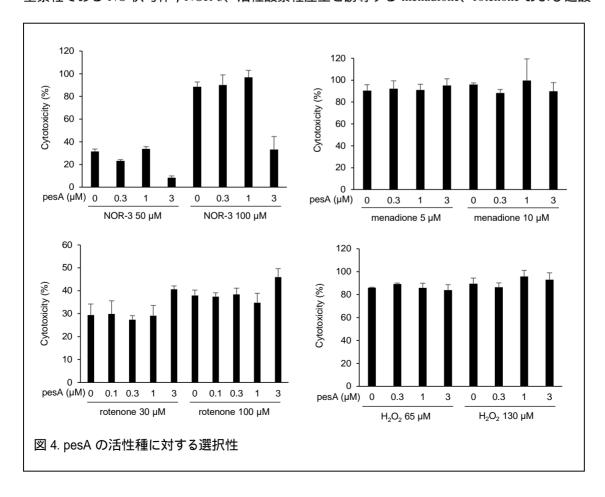
## (3) PesA の細胞種に対する選択性

次に pesA の細胞保護効果が細胞種に対して選択性を示すか検討した。まず、未分化の PC12 細胞を用いて細胞保護活性試験を行った。その結果、pesA は未分化 PC12 細胞においても細胞保護作用を示した(図3左)。次に、神経細胞であるヒト神経芽細胞腫 SH-SY5Y を用いて、神経細胞保護活性試験を行った。その結果、pesA は SH-SY5Y では神経細胞保護作用を示さなかった(図3右)。この他、ラット胎子大脳皮質初代培養細胞や神経細胞ではないヒト乳腺がん MDA-MB-231 およびマウス線維芽細胞 NIH/3T3 を用いて、細胞保護活性試験を行ったが、pesA はこれらの細胞においても細胞保護作用を示さなかった。これらの結果から、pesA は PC12 細胞特異的に保護作用を示すことが示唆された。



#### (4) PesA の保護効果の活性種に対する選択性

PesA の細胞保護効果が、細胞傷害を誘導する活性種に対して選択性を示すか検討した。活性窒素種である NO 供与体; NOR-3、活性酸素種産生を誘導する menadione、rotenone および過酸



化水素を用いて細胞傷害を誘導後、細胞保護活性試験を行った。その結果、NOR-3 による細胞傷害に対しては神経細胞保護活性が示されたが、menadione、rotenone、過酸化水素など活性酸素種による細胞傷害に対しては神経細胞保護活性が示されなかった(図 4)。この結果より、pesAの細胞保護活性は SIN-1 や NOR-3 などの活性窒素種による細胞傷害特異的であることが示唆された。

### (5)総括と今後の展望

以上のように本研究により、活性窒素種に対して特異的に細胞保護作用を示す新規化合物 pesA を見出した。今後はプルダウン法やサーマルシフトアッセイ法などの手法により pesA が直接作用している標的タンパク質を同定する予定である。さらに、同定された標的タンパク質と保護作用の関連を解析し、pesA の詳細な作用機序を解明する予定である。

# 5 . 主な発表論文等

【雑誌論文】 計14件(うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件)  1 . 著者名 Murakami Hironobu、Yajima Yusuke、Sato Fumiaki、Kamisuki Shinji、Taharaguchi Satoshi、Onda Ken、Roh Sanggun、Uchiyama Jumpei、Sakaguchi Masahiro、Tsukamoto Kenji  2 . 論文標題 Development of multipurpose recombinant reporter bovine leukemia virus  5 . 発行年 2020年  3 . 雑誌名 Virology  掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.virol.2020.07.011	の頁
Development of multipurpose recombinant reporter bovine leukemia virus 2020年  3 . 雑誌名 Virology 6 . 最初と最後の 226~235  掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無	の頁
Virology       226 ~ 235         掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)       査読の有無	の頁
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
18.1010/j.111011.2020.01.1011	
オープンアクセス 国際共著 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 -	
1.著者名 Kawakubo Hirofumi、Kamisuki Shinji、Suzuki Kei、Izaguirre-Carbonell Jesus、Saito Shiki、Murata 85 Hiroshi、Tanabe Atsushi、Hongo Ayumi、Murakami Hironobu、Matsunaga Sachihiro、Sakaguchi Kengo、Sahara Hiroeki、Sugawara Fumio、Kuramochi Kouji	
2.論文標題 SQAP, an acyl sulfoquinovosyl derivative, suppresses expression of histone deacetylase and induces cell death of cancer cells under hypoxic conditions  5.発行年 2021年	
3.雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry  6.最初と最後の 85~91	D頁
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 10.1093/bbb/zbaa015 有	
オープンアクセス 国際共著 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 -	
1 . 著者名 Kamata Mai、Takeuchi Toshifumi、Hayashi Ei、Nishioka Kazane、Oshima Mizuki、Iwamoto Masashi、Nishiuchi Kota、Kamo Shogo、Tomoshige Shusuke、Watashi Koichi、Kamisuki Shinji、Ohrui Hiroshi、Sugawara Fumio、Kuramochi Kouji	
2.論文標題 Synthesis of nucleotide analogues, EFdA, EdA and EdAP, and the effect of EdAP on hepatitis B virus replication  5.発行年 2019年	
3.雑誌名 Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry 217~227	D頁
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 査読の有無 10.1080/09168451.2019.1673696 有	
オープンアクセス 国際共著 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 -	
1 . 著者名 Myobatake Yusuke、Kamisuki Shinji、Tsukuda Senko、Higashi Tsunehito、Chinen Takumi、Takemoto Kenji、Hachisuka Masami、Suzuki Yuka、Takei Maya、Tsurukawa Yukine、Maekawa Hiroaki、Takeuchi Toshifumi、Matsunaga Tomoko M.、Sahara Hiroeki、Usui Takeo、Matsunaga Sachihiro、Sugawara Fumio	
2. 論文標題 Pyrenocine A induces monopolar spindle formation and suppresses proliferation of cancer cells 2019年	
3.雑誌名 6.最初と最後のBioorganic & Medicinal Chemistry 115149~1151490~1151490~1151490~1151490~1151490~1151490~1151490~1151490~1151490000000000000000000000000000000000	
brootganic & medicinal onemistry	
掲載論文のD0I(デジタルオプジェクト識別子)	

1.著者名	4.巻
Kanno Kazuki、Tsurukawa Yukine、Kamisuki Shinji、Shibasaki Hisanobu、Iguchi Keita、Murakami	72
Hironobu、Uchiyama Jumpei、Kuramochi Kouji	
2 . 論文標題	5 . 発行年
Novel neuroprotective hydroquinones with a vinyl alkyne from the fungus, Pestalotiopsis	2019年
microspora	
3.雑誌名 📗	6.最初と最後の頁
The Journal of Antibiotics	793 ~ 799
333	. 55
#日=#±△☆ の DO L / ー・プント L   土・ゴント	本芸の大畑
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1038/s41429-019-0213-9	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	_
1 John Colonia V. Alba John Colonia Bar	
. #46	
1.著者名	4 . 巻
Takeuchi Toshifumi, Sriwilaijaroen Nongluk, Sakuraba Ayako, Hayashi Ei, Kamisuki Shinji, Suzuki	24
Yasuo、Ohrui Hiroshi、Sugawara Fumio	
2 . 論文標題	5 . 発行年
Design, Synthesis, and Biological Evaluation of EdAP, a 4 -Ethynyl-2 -Deoxyadenosine 5 -	2019年
Monophosphate Analog, as a Potent Influenza a Inhibitor	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Molecules	2603 ~ 2603
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.3390/molecules24142603	有
オープンアクセス	国際共著
=	<b>山</b>
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
1 . 著者名	4 . 巻
Nozaka Akihito, Nishiwaki Ayaka, Nagashima Yuka, Endo Shogo, Kuroki Misa, Nakajima Masahiro,	9
Narukawa Megumi, Kamisuki Shinji, Arazoe Takayuki, Taguchi Hayao, Sugawara Fumio, Kamakura	
Takashi	
Takasiii	
2.論文標題	5 . 発行年
Chloramphenicol inhibits eukaryotic Ser/Thr phosphatase and infection-specific cell	2019年
differentiation in the rice blast fungus	
3 . 雑誌名	6.最初と最後の頁
Scientific Reports	9283
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1038/s41598-019-41039-x	有
16.11666/611666 VIG. 11666 X	-
ナープンフカトフ	<b>园</b>
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著
	国際共著
オープンアクセスとしている(また、その予定である)	-
オープンアクセスとしている (また、その予定である) 1 . 著者名	4 . 巻
オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Tanaka Nobukiyo、Nakajima Masahiro、Narukawa-Nara Megumi、Matsunaga Hiroki、Kamisuki Shinji、	-
オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Tanaka Nobukiyo、Nakajima Masahiro、Narukawa-Nara Megumi、Matsunaga Hiroki、Kamisuki Shinji、Aramasa Hiroki、Takahashi Yuta、Sugimoto Naohisa、Abe Koichi、Terada Tohru、Miyanaga Akimasa、	4 . 巻
オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Tanaka Nobukiyo、Nakajima Masahiro、Narukawa-Nara Megumi、Matsunaga Hiroki、Kamisuki Shinji、	4 . 巻
オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Tanaka Nobukiyo、Nakajima Masahiro、Narukawa-Nara Megumi、Matsunaga Hiroki、Kamisuki Shinji、 Aramasa Hiroki、Takahashi Yuta、Sugimoto Naohisa、Abe Koichi、Terada Tohru、Miyanaga Akimasa、	4 . 巻
オープンアクセスとしている(また、その予定である) 1 . 著者名 Tanaka Nobukiyo、Nakajima Masahiro、Narukawa-Nara Megumi、Matsunaga Hiroki、Kamisuki Shinji、 Aramasa Hiroki、Takahashi Yuta、Sugimoto Naohisa、Abe Koichi、Terada Tohru、Miyanaga Akimasa、 Yamashita Tetsuro、Sugawara Fumio、Kamakura Takashi、Komba Shiro、Nakai Hiroyuki、Taguchi Hayao	- 4.巻 294
オープンアクセスとしている(また、その予定である)  1 . 著者名 Tanaka Nobukiyo、Nakajima Masahiro、Narukawa-Nara Megumi、Matsunaga Hiroki、Kamisuki Shinji、Aramasa Hiroki、Takahashi Yuta、Sugimoto Naohisa、Abe Koichi、Terada Tohru、Miyanaga Akimasa、Yamashita Tetsuro、Sugawara Fumio、Kamakura Takashi、Komba Shiro、Nakai Hiroyuki、Taguchi Hayao  2 . 論文標題	- 4.巻 294 5.発行年
オープンアクセスとしている(また、その予定である)  1 . 著者名 Tanaka Nobukiyo、Nakajima Masahiro、Narukawa-Nara Megumi、Matsunaga Hiroki、Kamisuki Shinji、Aramasa Hiroki、Takahashi Yuta、Sugimoto Naohisa、Abe Koichi、Terada Tohru、Miyanaga Akimasa、Yamashita Tetsuro、Sugawara Fumio、Kamakura Takashi、Komba Shiro、Nakai Hiroyuki、Taguchi Hayao  2 . 論文標題 Identification, characterization, and structural analyses of a fungal endo1,2-glucanase	- 4.巻 294
オープンアクセスとしている(また、その予定である)  1 . 著者名 Tanaka Nobukiyo、Nakajima Masahiro、Narukawa-Nara Megumi、Matsunaga Hiroki、Kamisuki Shinji、Aramasa Hiroki、Takahashi Yuta、Sugimoto Naohisa、Abe Koichi、Terada Tohru、Miyanaga Akimasa、Yamashita Tetsuro、Sugawara Fumio、Kamakura Takashi、Komba Shiro、Nakai Hiroyuki、Taguchi Hayao  2 . 論文標題 Identification,characterization,and structural analyses of a fungal endo1,2-glucanase reveal a new glycoside hydrolase family	- 4.巻 294 5.発行年 2019年
オープンアクセスとしている(また、その予定である)  1 . 著者名 Tanaka Nobukiyo、Nakajima Masahiro、Narukawa-Nara Megumi、Matsunaga Hiroki、Kamisuki Shinji、Aramasa Hiroki、Takahashi Yuta、Sugimoto Naohisa、Abe Koichi、Terada Tohru、Miyanaga Akimasa、Yamashita Tetsuro、Sugawara Fumio、Kamakura Takashi、Komba Shiro、Nakai Hiroyuki、Taguchi Hayao  2 . 論文標題 Identification, characterization, and structural analyses of a fungal endo1,2-glucanase	- 4.巻 294 5.発行年
オープンアクセスとしている(また、その予定である)  1 . 著者名 Tanaka Nobukiyo、Nakajima Masahiro、Narukawa-Nara Megumi、Matsunaga Hiroki、Kamisuki Shinji、Aramasa Hiroki、Takahashi Yuta、Sugimoto Naohisa、Abe Koichi、Terada Tohru、Miyanaga Akimasa、Yamashita Tetsuro、Sugawara Fumio、Kamakura Takashi、Komba Shiro、Nakai Hiroyuki、Taguchi Hayao  2 . 論文標題 Identification, characterization, and structural analyses of a fungal endo1,2-glucanase reveal a new glycoside hydrolase family  3 . 雑誌名	- 4.巻 294 5.発行年 2019年
オープンアクセスとしている(また、その予定である)  1 . 著者名 Tanaka Nobukiyo、Nakajima Masahiro、Narukawa-Nara Megumi、Matsunaga Hiroki、Kamisuki Shinji、Aramasa Hiroki、Takahashi Yuta、Sugimoto Naohisa、Abe Koichi、Terada Tohru、Miyanaga Akimasa、Yamashita Tetsuro、Sugawara Fumio、Kamakura Takashi、Komba Shiro、Nakai Hiroyuki、Taguchi Hayao  2 . 論文標題 Identification,characterization,and structural analyses of a fungal endo1,2-glucanase reveal a new glycoside hydrolase family	- 4 . 巻 294 5 . 発行年 2019年 6 . 最初と最後の頁
オープンアクセスとしている(また、その予定である)  1 . 著者名 Tanaka Nobukiyo、Nakajima Masahiro、Narukawa-Nara Megumi、Matsunaga Hiroki、Kamisuki Shinji、Aramasa Hiroki、Takahashi Yuta、Sugimoto Naohisa、Abe Koichi、Terada Tohru、Miyanaga Akimasa、Yamashita Tetsuro、Sugawara Fumio、Kamakura Takashi、Komba Shiro、Nakai Hiroyuki、Taguchi Hayao  2 . 論文標題 Identification,characterization,and structural analyses of a fungal endo1,2-glucanase reveal a new glycoside hydrolase family  3 . 雑誌名	- 4 . 巻 294 5 . 発行年 2019年 6 . 最初と最後の頁
オープンアクセスとしている(また、その予定である)  1 . 著者名 Tanaka Nobukiyo、Nakajima Masahiro、Narukawa-Nara Megumi、Matsunaga Hiroki、Kamisuki Shinji、Aramasa Hiroki、Takahashi Yuta、Sugimoto Naohisa、Abe Koichi、Terada Tohru、Miyanaga Akimasa、Yamashita Tetsuro、Sugawara Fumio、Kamakura Takashi、Komba Shiro、Nakai Hiroyuki、Taguchi Hayao  2 . 論文標題 Identification, characterization, and structural analyses of a fungal endo1,2-glucanase reveal a new glycoside hydrolase family  3 . 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	- 4.巻 294 5.発行年 2019年 6.最初と最後の頁 7942~7965
オープンアクセスとしている(また、その予定である)  1 . 著者名 Tanaka Nobukiyo、Nakajima Masahiro、Narukawa-Nara Megumi、Matsunaga Hiroki、Kamisuki Shinji、Aramasa Hiroki、Takahashi Yuta、Sugimoto Naohisa、Abe Koichi、Terada Tohru、Miyanaga Akimasa、Yamashita Tetsuro、Sugawara Fumio、Kamakura Takashi、Komba Shiro、Nakai Hiroyuki、Taguchi Hayao  2 . 論文標題 Identification, characterization, and structural analyses of a fungal endo1,2-glucanase reveal a new glycoside hydrolase family  3 . 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	- 4 . 巻 294 5 . 発行年 2019年 6 . 最初と最後の頁 7942~7965
オープンアクセスとしている(また、その予定である)  1 . 著者名 Tanaka Nobukiyo、Nakajima Masahiro、Narukawa-Nara Megumi、Matsunaga Hiroki、Kamisuki Shinji、Aramasa Hiroki、Takahashi Yuta、Sugimoto Naohisa、Abe Koichi、Terada Tohru、Miyanaga Akimasa、Yamashita Tetsuro、Sugawara Fumio、Kamakura Takashi、Komba Shiro、Nakai Hiroyuki、Taguchi Hayao  2 . 論文標題 Identification, characterization, and structural analyses of a fungal endo1,2-glucanase reveal a new glycoside hydrolase family  3 . 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	- 4.巻 294 5.発行年 2019年 6.最初と最後の頁 7942~7965
オープンアクセスとしている(また、その予定である)  1 . 著者名 Tanaka Nobukiyo、Nakajima Masahiro、Narukawa-Nara Megumi、Matsunaga Hiroki、Kamisuki Shinji、Aramasa Hiroki、Takahashi Yuta、Sugimoto Naohisa、Abe Koichi、Terada Tohru、Miyanaga Akimasa、Yamashita Tetsuro、Sugawara Fumio、Kamakura Takashi、Komba Shiro、Nakai Hiroyuki、Taguchi Hayao  2 . 論文標題 Identification, characterization, and structural analyses of a fungal endo1,2-glucanase reveal a new glycoside hydrolase family  3 . 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	- 4 . 巻 294 5 . 発行年 2019年 6 . 最初と最後の頁 7942~7965
オープンアクセスとしている(また、その予定である)  1 . 著者名 Tanaka Nobukiyo、Nakajima Masahiro、Narukawa-Nara Megumi、Matsunaga Hiroki、Kamisuki Shinji、Aramasa Hiroki、Takahashi Yuta、Sugimoto Naohisa、Abe Koichi、Terada Tohru、Miyanaga Akimasa、Yamashita Tetsuro、Sugawara Fumio、Kamakura Takashi、Komba Shiro、Nakai Hiroyuki、Taguchi Hayao  2 . 論文標題 Identification, characterization, and structural analyses of a fungal endo1,2-glucanase reveal a new glycoside hydrolase family  3 . 雑誌名 Journal of Biological Chemistry  掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) 10.1074/jbc.RA118.007087	- 4 . 巻 294 5 . 発行年 2019年 6 . 最初と最後の頁 7942~7965 査読の有無 有
オープンアクセスとしている(また、その予定である)  1 . 著者名 Tanaka Nobukiyo、Nakajima Masahiro、Narukawa-Nara Megumi、Matsunaga Hiroki、Kamisuki Shinji、Aramasa Hiroki、Takahashi Yuta、Sugimoto Naohisa、Abe Koichi、Terada Tohru、Miyanaga Akimasa、Yamashita Tetsuro、Sugawara Fumio、Kamakura Takashi、Komba Shiro、Nakai Hiroyuki、Taguchi Hayao  2 . 論文標題 Identification、characterization、and structural analyses of a fungal endo1,2-glucanase reveal a new glycoside hydrolase family  3 . 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	- 4 . 巻 294 5 . 発行年 2019年 6 . 最初と最後の頁 7942~7965

1.著者名	4 <del>*</del>
Ohashi Hirofumi, Nishioka Kazane, Nakajima Syo, Kim Sulyi, Suzuki Ryosuke, Aizaki Hideki, Fukasawa Masayoshi, Kamisuki Shinji, Sugawara Fumio, Ohtani Naoko, Muramatsu Masamichi, Wakita	4.巻 293
Takaji, Watashi Koichi	
2.論文標題	5.発行年
The aryl hydrocarbon receptor-cytochrome P450 1A1 pathway controls lipid accumulation and enhances the permissiveness for hepatitis C virus assembly	2018年
3 . 雑誌名	6.最初と最後の頁
Journal of Biological Chemistry	19559 ~ 19571
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1074/jbc.RA118.005033	有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著
	4 44
1 . 著者名 Ruike Tatsushi、Kanai Yoshihiro、Iwabata Kazuki、Matsumoto Yuki、Murata Hiroshi、Ishima Masahiro、Ohta Keisuke、Oshige Masahiko、Katsura Shinji、Kuramochi Koji、Kamisuki Shinji、 Sahara Hiroeki、Miura Masahiko、Sugawara Fumio、Sakaguchi Kengo	4.巻 49
2.論文標題 Distribution and metabolism of 14C-sulfoquinovosylacylpropanediol (14C-SQAP) after a single intravenous administration in tumor-bearing mice	5 . 発行年 2018年
3.雑誌名 Xenobiotica	6.最初と最後の頁 346~362
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1080/00498254.2018.1448949	有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著
1.著者名 Murakami Hironobu、Murakami-Kawai Makoto、Kamisuki Shinji、Hisanobu Shibasaki、Tsurukawa Yukine、Uchiyama Jumpei、Sakaguchi Masahiro、Tsukamoto Kenji	<b>4</b> .巻 562
2 . 論文標題	5.発行年
Specific antiviral effect of violaceoid E on bovine leukemia virus	2021年
3.雑誌名 Virology	6.最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI(デジタルオプジェクト識別子) 10.1016/j.virol.2021.06.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著
1.著者名	4 . 巻
	85
Nishiuchi Kota, Ohashi Hirofumi, Nishioka Kazane, Yamasaki Masako, Furuta Masateru, Mashiko Takumi, Tomoshige Shusuke, Ohgane Kenji, Kamisuki Shinji, Watashi Koichi, Kuramochi Kouji	
Nishiuchi Kota, Ohashi Hirofumi, Nishioka Kazane, Yamasaki Masako, Furuta Masateru, Mashiko Takumi, Tomoshige Shusuke, Ohgane Kenji, Kamisuki Shinji, Watashi Koichi, Kuramochi Kouji	5 . 発行年 2021年
Nishiuchi Kota、Ohashi Hirofumi、Nishioka Kazane、Yamasaki Masako、Furuta Masateru、Mashiko Takumi、Tomoshige Shusuke、Ohgane Kenji、Kamisuki Shinji、Watashi Koichi、Kuramochi Kouji 2 . 論文標題	
Nishiuchi Kota、Ohashi Hirofumi、Nishioka Kazane、Yamasaki Masako、Furuta Masateru、Mashiko Takumi、Tomoshige Shusuke、Ohgane Kenji、Kamisuki Shinji、Watashi Koichi、Kuramochi Kouji 2 . 論文標題 Synthesis and Antiviral Activities of Neoechinulin B and Its Derivatives  3 . 雑誌名 Journal of Natural Products	2021年 6.最初と最後の頁 284~291 査読の有無
Nishiuchi Kota、Ohashi Hirofumi、Nishioka Kazane、Yamasaki Masako、Furuta Masateru、Mashiko Takumi、Tomoshige Shusuke、Ohgane Kenji、Kamisuki Shinji、Watashi Koichi、Kuramochi Kouji  2. 論文標題 Synthesis and Antiviral Activities of Neoechinulin B and Its Derivatives  3. 雑誌名 Journal of Natural Products	2021年 6 . 最初と最後の頁 284~291

1.著者名	4 . 巻
Kamisuki Shinji、Shibasaki Hisanobu、Ashikawa Koudai、Kanno Kazuki、Watashi Koichi、Sugawara	75
Fumio、Kuramochi Kouji	
2.論文標題	5.発行年
Determining the absolute configuration of vanitaracin A, an anti-hepatitis B virus agent	2022年
3 . 雑誌名	6.最初と最後の頁
The Journal of Antibiotics	92 ~ 97
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1038/s41429-021-00496-1	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	-

1.著者名	4 . 巻
Katsuzawa Takumi, Kujirai Kohei, Kamisuki Shinji, Shinoda Yo	45
, ,	
2.論文標題	5 . 発行年
Avenaciolide Induces Apoptosis in Human Malignant Meningioma Cells through the Production of	2022年
Reactive Oxygen Species	
3.雑誌名	6.最初と最後の頁
Biological and Pharmaceutical Bulletin	517 ~ 521
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)	査読の有無
10.1248/bpb.b21-01039	有
オープンアクセス	国際共著
オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	-

### 〔学会発表〕 計12件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1.発表者名

齋藤史季、太田垣潤一郎、大橋啓史、西岡華実、中村洸、鶴川幸音、柴崎久宣、菅野和紀、村上裕信、永根大幹、岡田麻衣子、倉持幸司、 渡士幸一、紙透伸治

2 . 発表標題

新規肝臓X受容体アンタゴニストの探索とその抗C型肝炎ウイルス活性

- 3 . 学会等名
  - 日本農芸化学会2021年度大会
- 4.発表年

2021年

1.発表者名

鶴川幸音、菅野和紀、鈴木優華、村上裕信、竹田志郎、永根大幹、坂上元栄、曽川一幸、篠田陽、紙透伸治

2 . 発表標題

活性窒素種による細胞傷害から細胞を保護する化合物の作用機構解析および抗炎症作用の検討

3.学会等名

日本農芸化学会2021年度大会

4 . 発表年

2021年

1 . 発表者名 鶴川幸音、菅野和紀、鈴木優華、村上裕信、竹田志郎、永根大幹、坂上元栄、篠田陽、紙透伸治
2 . 発表標題 新規神経細胞保護物質pestalotioquinol Aの作用機構解析
3 . 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4 . 発表年 2020年
1.発表者名 菅野和紀、鶴川幸音、柴崎久宜、井口恵太、村上裕信、内山淳平、倉持浩司、紙透伸治
2 . 発表標題 Pestalotiopsis microsporaが生産する新規神経保護物質の単離と構造解析
3 . 学会等名 日本農芸化学会2020年度大会
4 . 発表年 2020年
1.発表者名 鶴川幸音、菅野和紀、鈴木優華、村上裕信、内山淳平、竹田志郎、永根大幹、坂上元栄、紙透伸治
2.発表標題 新規神経細胞保護物質pestalotioquinolAの作用機構解析
3 . 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4 . 発表年 2019年
1.発表者名 鶴川幸音、菅野和紀、鈴木優華、村上裕信、竹田志郎、紙透伸治
2 . 発表標題 新規神経細胞保護物質pestalotioquinol Aの作用機構解析
3 . 学会等名 日本ケミカルバイオロジー学会第14回年会
4 . 発表年 2019年

1	松王尹夕

Kamisuki S, Matsunaga H, Nishikori S, Takemoto K, Kaneko M, Nakajima S, Murakami M, Murakami H, Kuramochi K, Watashi K, Sugawara F.

# 2 . 発表標題

Isolation and structure determination of antiviral natural products from fungi.

#### 3 . 学会等名

American Society of Pharmacognosy 2018 Annual Meeting (国際学会)

#### 4.発表年

2018年

### 1.発表者名

菅野和紀, 鶴川幸音, 柴崎久宣, 村上裕信, 内山淳平, 紙透伸治

# 2 . 発表標題

微生物由来の新規神経保護物質の探索.

#### 3 . 学会等名

第7回ファージ研究会・2018 年日本細菌学会関東支部インターラボセミナー合同大会

## 4.発表年

2018年

#### 1.発表者名

菅野和紀, 鶴川幸音, 柴崎久宣, 村上裕信, 内山淳平, 倉持幸司, 紙透伸治

### 2 . 発表標題

Pestalotiopsis microsporaが生産する神経細胞保護活性物質の単離と構造決定.

#### 3 . 学会等名

日本農芸化学会関東支部2018年度大会

#### 4.発表年

2018年

#### 1.発表者名

鶴川幸音,菅野和紀,鈴木優華,村上裕信,竹田志郎,紙透伸治

#### 2.発表標題

新規神経細胞保護物質pestalotioquinolの作用機構解析.

### 3 . 学会等名

日本農芸化学会関東支部2018年度大会

# 4 . 発表年

2018年

	₹者名 申治、柴崎久宣	3、芦川広	大、菅野和	紀、村上裕	信、藤野寛、	、渡士幸一、	菅原二三兒	男、倉持幸	<b>=</b>			
2 . 発表 抗B型	₹標題 肝炎ウイルス	活性を示す	vanitarac	in Aの絶対	配置決定							
3.学会	会等名 農芸化学会関東	更支部2022年	年度大会									
4.発表 2022 <sup>年</sup>												
1 . 発表	₹者名 ※ 山崎雅子	大棒啟中	恋蔝中季	古川広大	佐藤實夳	西岡華宇	<b>公木</b> 優苗	<b>牟川</b> 寺寺	苔野和紀	村上巡信	永根大於	岡田麻

M1 / 11/1

中村洸、山崎雅子、大橋啓史、齋滕史李、芦川広大、佐滕莧佘、西尚華美、鈴木優華、鶴川辛昔、官野和紀、村上俗信、永根大幹、尚田琳 衣子、倉持幸司、渡士幸一、紙透伸治

2 . 発表標題

芳香族炭化水素受容体アンタゴニストの探索とその抗C型肝炎ウイルス活性

3 . 学会等名

日本農芸化学会関東支部2022年度大会

4 . 発表年

2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕 研究室ホームページ

m元重が一点ページ https://lab-navi.azabu-u.ac.jp/v-01-chemi/

6.研究組織

_	0	・ WTノしが丘がり		
		氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

### 7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

# 8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------